

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

Anália Jonille Avilar Mustafa

O USO DA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSSEA NA IMPLANTODONTIA:
ESTUDO DE REVISÃO

PORTO VELHO

2022

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

Anália Jonille Avilar Mustafa

O USO DA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSSEA NA IMPLANTODONTIA:
ESTUDO DE REVISÃO

Artigo científico apresentado ao Curso de Especialização *Lato Sensu* da Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas - FACSETE como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Implantodontia.

Área de concentração: Implantodontia.

Orientador: Prof. Me. Bruno Costa Martins de Sá - Ilapeo

Co-orientador: Profa. Esp. Juliana Scheidt Porto - Facsete

PORTO VELHO

2022



Anália Jonille Avilar Mustafa

**O USO DA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA NA IMPLANTODONTIA:
Estudo de revisão**

Trabalho de conclusão de curso de especialização *Lafo sensu* da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em implantodontia.

Área de concentração: implantodontia

Aprovada em 14/05/22 pela banca constituída dos seguintes professores:



Prof. Me. Bruno Costa Martins de Sá - Ilapeo



Profa. Esp. Juliana Pinheiro Scheidt Porto - FACSETE



Profa. Esp. Luanna Farias de Melo - FACSETE

Porto Velho, 14 de maio 2022

O USO DA PROTEÍNA ÓSSEA MORFOGENÉTICA NA IMPLANTODONTIA: ESTUDO DE REVISÃO

Resumo: A regeneração de defeitos e fraturas ósseas provenientes de diferentes causas é um desafio na odontologia. A enxertia com osso autógeno é classificada como padrão ouro na literatura devido às suas propriedades profícuas, porém a engenharia de tecidos promoveu o desenvolvimento de biomateriais que possuindo características semelhantes aos anteriores proporcionaram igualmente estimulação óssea segura e eficaz, como por exemplo as proteínas morfogenéticas do osso (BMPs). As BMPs são um grupo de glicoproteínas de baixo peso molecular envolvidas no crescimento e desenvolvimento de vários tecidos e órgãos, como ossos, coração, rins, olhos, pele e dentes. Pertencentes à família do fator de crescimento transformador β (TGF- β) e possuindo mais de 20 subtipos na literatura científica, apenas quatro são capazes de promover a formação óssea através da osteoindução: BMP-2, BMP-4, BMP-6 e BMP-7. Logo, o objetivo do trabalho de revisão de literatura apresentou as vantagens e desvantagens, indicações e contraindicações das BMPs e foi possível concluir que são utilizadas em diversas aplicações na odontologia, principalmente em implantodontia. As proteínas BMP-2 e rhBMP-2 estimulam a neoformação óssea em quantidade, altura, espessura, se tornando segura e eficaz, sendo assim um método alternativo aos casos de enxertos ósseos.

Palavras-chave: Proteína Óssea Morfogenética 2, Implantação Dentária, Regeneração Óssea.

1. INTRODUÇÃO

Em muitos casos, a remodelação óssea após a perda dentária ou agenesia dentária, não favorecem a colocação de implantes devido a quantidade e a qualidade do osso, sendo assim necessário à procura de alternativas biológicas e cirúrgicas para regenerar os tecidos perdidos¹⁻².

O tecido ósseo possui a capacidade de estar em constante remodelação, porém esses processos ocorrem em cascata por meio de eventos biológicos, como a migração celular, proliferação, adesão, diferenciação e remodelação óssea, todos sendo regulados por fatores de crescimento distintos, além de segregados por células reativas e ósseas presentes no local lesionado³⁻⁴.

Ademais, a implantodontia apresentou alguns desafios como o volume ósseo, devido a traumas, cirurgias, e até mesmo defeitos congênitos. Logo, o volume ósseo pode ser minimizado por defeitos ósseos, congênitos, traumas ou cirurgias e por perdas dentárias gerando um desafio na prática clínica odontológica^{1-2, 3-5}. Dessa forma, as estratégias que podem substituir o osso perdido ou a estimulação óssea buscam por técnicas que apresentem células viáveis e com potencial osteogênico, osteoindução e osteocondução como o enxerto autólogo¹⁻².

Assim, a engenharia de tecidos procurou aprimorar as técnicas de regeneração óssea por meio da manipulação de células, matrizes e sinalizadores moleculares, como a proteína morfogenética óssea (BMP)⁶, permitindo que os cirurgiões-dentistas tivessem acesso a mecanismos fisiológicos dos tecidos ósseos⁵.

Portanto, a história das BMPs inicia em 1965, quando o Dr. R. Marshall Urist descobriu que a matriz óssea desmineralizada estimulava a formação de um novo tecido ósseo, levando ao isolamento da BMPs, as únicas proteínas conhecidas que induzem a essa formação⁷.

As BMPs são membros dos fatores de crescimento (TGF- β); com exceção da BMP-1; e conhecidas por desempenhar um papel na multiplicidade de processos durante o desenvolvimento e homeostasia celular. Estão envolvidos em várias atividades como a morfogênese, diferenciação celular, cura e regeneração. Também são conhecidas por serem envolvidas em condrogênese, osteogênese e desenvolvimento embrionário, além de estarem envolvidos na manutenção de vários órgãos vitais⁸⁻¹⁰.

São amplamente indicadas em várias aplicações clínicas, como: na ortopedia e na maxilofacial, indicada para fratura óssea, defeitos de fenda alveolar, fusão vertebral e defeitos ósseos craniofaciais¹¹. Ainda, as BMPs são consideradas proteínas transmembrânicas de baixo peso molecular (19 a 30kDa) possuindo mais de 20 subtipos na literatura científica, porém dentre esses subtipos, apenas as BMP-2, BMP-4, BMP-6 e BMP-7 são capazes de promover a formação óssea através da osteoindução^{1-2, 12}. E podem ser apresentadas, também, sob a forma de proteína óssea morfogenética recombinante humana (rhBMP)⁹.

A proteína óssea morfogenética recombinante humana – 2 (rhBMP-2) são produzidas por modificação genética em bactérias *Escherichia coli*, onde se tornam uma versão sintética da proteína natural humana, encontrada em pequenas proporções no organismo⁶.

A rhBMP-2 tem a capacidade de aumentar a proliferação de linhas celulares multipotentes e são capazes de se diferenciarem em osteoblastos⁴. Entretanto, é importante relatar que a rhBMP-2 só será eficaz na neoformação óssea se utilizada junto a um carreador, como a membrana ou esponja de colágeno reabsorvível¹³.

Portanto, a aplicação clássica da rhBMP-2 na odontologia consiste, basicamente, na aplicação do fator de crescimento (rhBMP-2, propriamente dita) sobre uma esponja de colágeno e está sobre o leito ósseo a ser aumentado ou no interior da cavidade óssea, a ser preenchida. A partir disso, o primeiro passo para a formação de novo osso é a liberação de mediadores químicos que induzem ou atraem células mesenquimais indiferenciadas e/ou osteoblastos para a região em que foi colocada a rhBMP-2. A este processo de migração celular dá-se o nome de quimiotaxia¹³.

Essas células infiltram-se no composto rhBMP-2 e esponja de colágeno e se ligam a receptores específicos que são capazes de diferenciar as células mesenquimais indiferenciadas em células com capacidade osteogênica, ou seja, osteoblastos. Na sequência, os osteoblastos induzem o processo de formação óssea propriamente dito. O novo osso formado remodela-se e assume a estrutura apropriada para a sua localização e função, assim como poderia esperar do osso neoformado naturalmente pelo hospedeiro. Dessa forma, esse osso é biologicamente e estruturalmente integrado com o osso preexistente¹³.

Esses efeitos podem ser visualizados nas enxertias ósseas buco-maxilofaciais, como na aplicação *in label* no levantamento do assoalho do seio maxilar e

preenchimento alveolar; e *off label*, em aumento horizontal e vertical do rebordo alveolar e em aumento ósseo tridimensional do rebordo alveolar¹³, bem como, em regeneração periodontal, procedimentos de aumento ósseo e reconstrução óssea em defeitos de peri-implantite¹⁴.

Isto posto, considerando a capacidade osteocondutora, a rhBMP-2 possuem a vantagem de não precisar ser removida do próprio paciente, sendo o único produto que pode substituir o osso autógeno nas mais diversas situações clínicas. Todavia, as suas desvantagens são a dificuldade de adquirir o produto no mercado brasileiro, controvérsias existentes sobre o uso do produto e custo alto¹³.

Diante dessas informações e aliado a necessidade do aprofundamento em estudos sobre a BMP, o objetivo dessa pesquisa foi realizar um levantamento bibliográfico sobre o uso da BMP em implantodontia voltado a regeneração óssea.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Sousa (2011) realizou uma pesquisa com fins de elucidar o mecanismo de ação das BMPs. Assim sendo, o tecido ósseo e os mecanismos de sua fisiologia quando se tratado a regeneração, envolvem processos que aliam a reabsorção e a deposição óssea. Mecanismos os quais são indissociáveis há uma série de células, fatores de crescimentos e seus componentes antagonistas e agonistas. O conhecimento da fisiologia óssea é de suma importância para correlacionar a atividade biológica das BMPs e ganha destaque quando utilizados de maneira isolada ou associados nos procedimentos clínicos de regeneração óssea. O real benefício das BMPs na regeneração óssea é acerca dos custos socioeconômicos que acarretam relação aos enxertos ósseos autólogos, entretanto, segundo o autor é necessário aprofundamento em estudos sobre esse biomaterial para que ele passe a ser um material de eleição para a regeneração óssea¹⁵.

Freitas, *et al.* (2012) relataram que a perda óssea na maxila é um desafio na implantodontia, principalmente, para a sua reconstrução. A estratégia mais indicada para o aumento ósseo é a reabilitação protética com implantes por meio de enxerto ósseo autógeno, entretanto, outras alternativas foram desenvolvidas. As BMPs, principalmente à recombinante humana (rhBMP-2), são um potente osteoindutor e

alternativa para o enxerto ósseo autógeno, sem necessidade de associação com outros biomateriais. Logo, os autores desenvolveram um estudo de caso que após avaliação clínica, odontológica, tomográfica e tratamento obtiveram que a aplicação da rhBMP-2 foi uma alternativa viável, comprovada clinicamente e cientificamente pelo aumento ósseo após a elevação da membrana sinusal no seio maxilar e para o preenchimento de alvéolos pós-exodontia. Entretanto, a técnica exige cautela e conhecimento clínico e científico por parte do cirurgião, uma vez que é um produto cuja ainda se encontra em estado de evolução².

Oryan, *et al.* (2014) desenvolveram uma revisão de literatura sobre os enxertos ósseos e introduziram a atuação da engenharia de tecidos como uma nova estratégia no campo da cirurgia. Portanto, mediante os critérios avaliados, muitos dos enxertos ósseos são disponibilizados para cura e regeneração óssea, desde enxertos autólogos à substitutos de enxertos ósseos externos e biomateriais, sendo aplicados isoladamente ou combinados entre si. Os enxertos autólogos são o padrão ouro para a regeneração óssea, uma vez que fornecem células osteogênicas, fatores de crescimento osteoindutivos e uma base osteocondutiva, sendo todos essenciais para o crescimento de novos ossos. A engenharia de tecidos é uma nova opção utilizada para introduzir e minimizar as limitações entre os enxertos ósseos, bem como, melhorar o processo de cicatrização das fraturas e defeitos ósseos, abrindo novas perspectivas de futuro¹².

Conforme Robbs, *et al.* (2014) o aumento de tecido ósseo se dá por várias técnicas e diferentes tipos de materiais. Com fins de desenvolverem um estudo para apresentar uma revisão de literatura sobre a BMP-2 e seu efeito ósseo alveolar, os autores descreveram que a BMP foi identificada em 1965, pelo norte-americano Marshal Urist, por meio da extração desta proteína da área cortical óssea bovina que poderia induzir a formação de novo osso quando implantado em locais não-ósseos. Diante da divulgação de trabalhos científicos, os autores ainda acrescentam que a BMP é capaz de induzir a neoformação óssea de maneira eficaz, tornando-se uma alternativa na substituição dos enxertos ósseos e a necessidade de descobertas de novos carreadores facilitando a estabilidade mecânica da BMP-2 no leito do receptor¹⁶.

Bispo (2015) afirmaram que a utilização das BMPs na implantodontia e na cirurgia bucomaxilofacial precisam de pesquisas aprofundadas e respaldo científico para a sua utilização. Na revisão de literatura realizada pelo autor foi levantado que a

rhBMP-2 para uso *in label* é indicada para o aumento ósseo na maxila posterior, bem como para o preenchimento de alvéolo dentário pós-extração, como uma alternativa ao enxerto ósseo autógeno. Porém, existem problemas quanto ao custo de produção, concentração adequada (grau de pureza), carreador mais efetivo (esponja de colágeno ou membrana de polietilenoglicol), efeitos colaterais, sistemas de cultura de células em larga escala, falta de divulgação e estudos clínicos, impedindo um interesse maior nas BMP. Entretanto, os benefícios apresentados quanto à substituição do emprego do osso autógeno, homogêneo, xenógeno ou mesmo aloplástico nas reconstruções ósseas em implantodontia incentivam a busca e pesquisas por resultados mais profícuos quando da utilização dessas proteínas¹⁷.

Segundo Carvalho (2015) o tecido ósseo quando lesionado possui a capacidade de regeneração, porém quando na presença de patologias ou lesões, a capacidade de regeneração é comprometida. Desse modo, a BMP constitui uma boa alternativa que promove a formação óssea, principalmente a BMP-2 e -7. A pesquisa bibliográfica realizada pelo autor ainda complementa que as BMPs são potentes fatores de crescimento e encontram-se envolvidos no processo da embriogênese, neurogênese e hematopoese. Porém, são necessárias mais pesquisas randomizadas em larga escala, para analisar as limitações da aplicação desse biomaterial em diversas situações clínicas, bem como, no tratamento de patologias ósseas⁹.

Para Katagiri e Watabe (2016), as BMPs não interfere na atividade biológica e seus respectivos fatores de crescimento e diferenciação são membros da mesma família de fatores de crescimento transformador - β (TGF- β) porque foram clonados por homologia biológica entre DNA ou por sequências de aminoácidos e traduzem os seus sinais por meio de receptores de serina-treonina quinase tipo I e tipo II e seus efeitos intracelulares. Em sua revisão de literatura, os autores ainda relatam há necessidade de compreender como a BMP regula a formação e a manutenção de vários órgãos *in vivo*. São classificados por: BMP-2/-4, BMP-5/-6/-7 (OP-1)/-8, BMP-9/-10 e BMP-12/-13/-14 (GDF-5/-6/-7), entretanto, a BMP-2 e BMP-7 são as mais utilizadas para aplicação clínica, principalmente em fraturas¹⁸.

Coelho, *et al.* (2016) estudaram a possível correlação entre os genes BMP-4, FGF-3, FGF-10 e FGFR-1 e a perda óssea peri-implantar. Foram analisados voluntários com 754 implantes submetidos ao exame oral e divididos em grupos: saúde (n=129) e peri-implantite (n=86). Os voluntários com peri-implantite

apresentaram alta incidência de edentulismo total, sangramento espontâneo, biótipo periodontal fino, placa e mobilidade do implante foram altamente incidentes no grupo peri-implantite. Isto posto, as BMPs são fatores de crescimento indutores da formação óssea e os FGFs (fatores de crescimento dos fibroblastos) e seus receptores (FGFRs) desenvolvem importante função na diferenciação, proliferação e migração celular. Logo, a relação BMP/FGF é responsável pela regeneração e perda óssea, sendo assim, os haplótipos BMP-4 e FGF-10 são associados com peri-implantite¹⁹.

Sierra-Garcia, *et al.* (2016) descreveram que desde a sua introdução a BMP se tornou um aliado inestimável para o tratamento de defeitos ósseos. São potentes em seus fatores de crescimento e possuem uma capacidade osteoindutor na formação de osso e cartilagem. Para obter um efeito terapêutico, a administração da rhBMP-2 é sistêmica por injeção sobre dose fisiológica. Nesta revisão, ao analisar a reparação óssea e as aplicações clínicas, os resultados foram previsíveis representando avanços no estudo da regeneração óssea e na aplicação de fatores de crescimento⁷.

Lu, *et al.* (2016) afirmaram que as BMPs funcionam como um potente biomaterial de propriedades osteoindutor e são otimizados para maximizar os seus modos antibacterianos e funções osteoindutoras com citotoxicidade minimizada. Portanto, os autores realizaram uma revisão de literatura sobre os biomateriais com propriedades antibacterianas e osteoindutoras. Os autores concluíram que as BMPs, principalmente as BMP-2, são produtos osteoindutoras potente para induzir uma osteoblastogênese *in vitro* e uma osteogênese *in vivo*. Os produtos osteoindutores e antibacterianos podem ser incorporados no sistema de co-entrega por meio de seguidores: 1. ligação superficial com uma ligação química; 2. encapsulamento interno; 3. modo de transporte misto com uma absorção superficial e um encapsulamento interno, e 4. superfície de revestimento. Manipulando os modos de transporte, os produtos antibacterianos e osteoindutoras podem ser liberados em modos variados com diferentes cinéticas (rápido ou lento) e características temporais²⁰.

Lima e Silva, *et al.* (2017) analisaram a utilização da rhBMP-2 na regeneração óssea de ameloblastoma mandibular unicístico, detalhando sua estrutura, sua eficácia biológica e seus mecanismos de sinalização celular, além de apresentar as vantagens e desvantagens da utilização clínica das rhBMP-2, enquanto estratégia regenerativa. Portanto, nessa pesquisa, o rhBMP-2 é relacionado a formação óssea é dose-

dependente e permite a ocorrência de crescimento ósseo exagerado, edema e reabsorção do osso nativo, no caso de a dose não ser respeitada. Além de, em vários estudos citados pelos autores, quando da reconstrução de defeitos ósseos com esta técnica é viável e o uso do rhBMP-2 foi bem tolerado, mesmo em casos com edema cirúrgico significativo e em defeitos ósseos de tamanhos críticos²¹.

Vieira (2017) avaliou os resultados clínicos e histológicos dos fatores de crescimento PDGF (Fator de crescimento derivado de plaquetas), BMP, concentrados plaquetários PRF (fibrina rica em plaquetas) e PRP (Plasma rico em plaquetas) quando utilizados na regeneração óssea. Portanto, concluíram que o PDGF possui um papel importante na regeneração óssea quando combinado com outros materiais; as BMPs, principalmente a rhMP-2 melhora e acelera a regeneração óssea; o PRP parece não favorecer resultados significativos na regeneração óssea e o PRF tem apresentado resultados significativos em regeneração óssea em seios maxilares. Entretanto, diante desses resultados, ainda são necessários mais estudos para justificar o uso desses biomateriais na implantodontia⁴.

Conforme Herford (2017), a rhBMP foi introduzida como uma opção terapêutica no tratamento de vários defeitos congênitos e craniofaciais adquiridos. Embora têm havido resultados clínicos promissores, a literatura científica ainda precisa de diretrizes que completem as lacunas do conhecimento sobre as funcionalidades e comportamento da rhBMP, incluindo limites e indicações. Segundo o autor, a indicação para a rhBMP é em doentes com traumatismo facial, como trauma craniofacial e ortopédicos, onde a BMP-2 é utilizada na gestão do tamanho do trauma²².

Oliveira, *et al.* (2017) especificaram que as BMPs são fatores de crescimento multifuncionais que promovem cicatrização óssea e propõem menos comorbidades comparada com métodos usuais de colheita de enxerto ósseo. As BMPs são usadas em fusão colunar como ferramenta para o tratamento de condições neoplásicas, trauma degenerativo e doenças infecciosas da coluna. A revisão de literatura desenvolvida pelos autores mostraram que o uso da BMPs é efetivo e seguro quando comparado com enxerto ósseo ilíaco. A depender do local de uso, coluna cervical, lombar ou sacral e do estado médico do paciente é mais propício o aparecimento de complicações como crescimento de osso neuroforaminal, osteólise, pseudoartrose, seroma e hematoma. Portanto, o uso da BMPs deve ser efetivo após uma decisão conjunta de preferências médicas e do paciente²³.

Segundo Kowalczewski e Saul (2018), as fraturas ósseas seguidas de retardo na recuperação ou na não-união das partes da fratura requerem a intervenção de enxerto ósseo. Na área clínica, os enxertos ósseos autólogos continuam a ser o padrão-ouro, sendo os primeiros a serem considerados na recuperação local, porém, recentemente, enxertos sintéticos ósseos abriram a possibilidade de estratégias farmacológicas e de engenharia de tecidos para a reparação óssea após a fratura. Isto posto, estratégias clinicamente disponíveis utilizaram esponja de colágeno absorvível como material de transporte para a rhBMP-2 e BMP-7. De acordo com os autores, depois de considerar os desafios clínicos com tais enxertos ósseos sintéticos, é necessário um aprofundamento sobre a compreensão farmacológica, desenvolvimento de estratégias para o uso da BMP e compreender a ação biológica e a expressão temporal durante a cascata curativa. Assim, os substitutos ósseos de tecidos foram concebidos para serem tanto osteocondutivo (portando colágeno) como osteoindutivo (rhBMP-2). Entretanto, o enfoque tem sido colocado apenas nas moléculas que promovem a regeneração óssea sem conhecer os controles moleculares inatos conseguido com moléculas inibitórias²⁴.

Roque, *et al.* (2018) demonstraram que a reconstrução óssea de defeitos de mandíbula ainda permanece como desafio para a odontologia. Assim, os autores realizaram um estudo de caso utilizando-se a rhBMP-2 associada a uma malha de titânio para reconstruir um defeito mandibular seguido da instalação de 4 implantes dentários com prótese provisória imediata na mandíbula. Diante dos resultados, os autores concluíram que a rhBMP-2 pode ser utilizada como alternativa ao enxerto ósseo autógeno para a reconstrução de defeito de continuidade mandibular previamente a reabilitação com implantes dentários evitando a necessidade de remoção de enxerto ósseo do próprio paciente, eliminando assim, a necessidade de um segundo local de intervenção, diminuindo a morbidade e tempo do procedimento cirúrgico²⁵.

Moro, *et al.* (2018) descreveram os principais elementos da engenharia de tecidos e sua aplicabilidade na odontologia, como um meio de atualizar os cirurgiões-dentistas. Considerando apenas as vertentes das BMPs, pode-se informar que são extensivamente utilizadas na regeneração dentária, no desenvolvimento do cimento e osso alveolar, bem como, no aumento da cicatrização e regeneração ligamentar, demonstrando a importância dessa proteína na odontologia regenerativa²⁶.

A capacidade de criar BMPs levou ao aumento do seu uso na área clínica,

então, segundo Huntley, *et al.* (2019) a sua aplicação varia desde a fixação espinal à reparação de fissuras palatinas, e, no revestimento de implantes para osseointegração. Esses autores discutiram em sua revisão de literatura dados disponíveis de múltiplos estudos *in vitro* relacionados a BMPs e esclareceram a função e diferenciação na atividade desse produto. Dessa maneira, os autores concluíram que a BMP desempenha um papel complexo no desenvolvimento ósseo e homeostasia. A capacidade de cultura de osteoclastos sem células de suporte *in vitro* permite que múltiplos grupos determinem os efeitos diretos ligados a BMP na regulação da diferenciação osteoclasta¹⁰.

Park, *et al.* (2019) descreveram que a BMP-2 é um potente fator de crescimento de afeta a formação óssea. Já, a rhBMP-2 tem sido aplicada para melhorar a regeneração óssea em casos desafiantes que exijam tratamento com implantes dentários. No entanto, complicações relacionadas a alta dosagem para manter a concentração fisiológica efetiva no local do defeito são relatados, embora não há uma dosagem segura e eficaz da rhBMP-2 para a regeneração óssea. Em contraste, a transferência do gene BMP-2 para a região de interesse induz a síntese de BMP-2 *in vivo* e conduz a sua liberação durante semanas a meses, dependendo do vetor, e a uma concentração de nanogramas por milímetro. Logo, a entrega do gene BMP-2 é vantajosa para o processo de cura da ferida óssea em termos de dosagem e duração. Portanto, a revisão de literatura desenvolvida por esses autores examinou a aplicação da terapia genética da BMP-2 para regeneração óssea nas regiões oral e maxilofacial e discute as perspectivas futuras da BMP-2 em odontologia. Dessa forma, o fornecimento do gene BMP-2 é uma opção para conseguir a regeneração óssea em pacientes com deficiência em cicatrização óssea, tais como pacientes com diabetes. Porém, apresenta uma desvantagem, a regeneração do osso com qualidade suficiente para suportar as cargas durante a execução da sua função diária devido a prolongada liberação de BMP-2 em baixas concentrações¹⁴.

Para Enrichi (2019), as BMPs são proteínas encontradas em altas concentrações no tecido ósseo e são consideradas responsáveis pela habilidade indutiva e regenerativa dos enxertos desmineralizados. Como uma boa alternativa para pacientes que não permitem passar por procedimentos cirúrgicos de extração de material de enxertia, as BMPs causam menos desconforto aos pacientes e um alto índice de sucesso nos tratamentos. Ainda, de acordo com o autor, faz-se necessário a realização de testes clínicos de longa duração que analisem a aplicação e resultados

das BMPs na clínica odontológica e maxilofacial⁶.

Son, *et al.* (2020) examinaram a formação óssea da atividade da rhBMP-2 e níveis séricos de anticorpos anti-BMP-2 após a administração repetida da rhBMP-2 em ratos. Para o desenvolvimento da pesquisa, esponjas de colágeno absorvíveis ou hidrogéis de polifosfazenos contendo rhBMP-2 foram implantados subcutaneamente em um dos lados das costas de ratos de seis semanas de idade. Os efeitos de uma única administração da rhBMP-2 sobre a capacidade osteoindutor no modelo ectópico foram comparados com as de administração repetidas. Portanto, diante dos resultados, os autores sugeriram que a capacidade osteoindutor da rhBMP-2 não seja comprometida por administrações repetidas. Assim, a rhBMP-2 pode ser utilizada repetidamente para regeneração óssea em vários locais dentro de uma curta duração¹¹.

Na pesquisa de Mendes, *et al.* (2021) é apresentado que as BMPs são capazes de estimular diferenciação das células mesenquimais em células osteogénitoras conhecida como osteoindução. As BMPs-2 e -7, além de aprovadas para tratamentos de fraturas de ossos longos, de fusão espinhal e de defeitos craniofaciais, como: em manutenção de alvéolos pós-exodontias e cirurgias de levantamento do assoalho do seio maxilar, igualmente, têm sido utilizadas em outras situações, como: enxertos ósseos, preenchimento de defeitos resultantes de ressecções tumorais e fraturas, para induzir neoformação óssea. Desse modo, os autores propuseram realizar uma revisão de literatura sobre BMPs para correção de defeitos ósseos orais e maxilofaciais. Isto posto, os autores concluíram que precisam de mais evidências científicas sobre o uso das BMPs-2 acerca de sua indicação em defeitos ósseos periodontais e maxilofaciais²⁷.

3. DISCUSSÃO

Dentro da implantodontia, existem técnicas destinadas a reconstrução do tecido ósseo perdido como aquelas que envolvem enxertos autólogos, alógenos, xenógenos, regeneração óssea guiadas e outras. Portanto, essas técnicas apresentam desvantagens como: desconforto, custo, reabsorção do enxerto, morbidade advinda da retirada do osso autólogo, demora na cicatrização, quantidade

inadequada de osso e complicações pós-operatórias^{4, 6}. Portanto, as BMPs pelo seu poder osteoindutor e osteocondutor permitem que haja remodelação local por meio do processo de embriogênese, neurogênese e hematopoiese⁹⁻¹⁰.

Esse biomaterial pertence a uma família de proteínas extremamente importantes que são os fatores de crescimento (TGF- β) conhecidos por desempenhar um papel na multiplicidade de processos durante o desenvolvimento e homeostasia celular, além de seu envolvimento em várias atividades como a morfogênese, diferenciação celular, cura e regeneração^{8, 15, 18}. As TGF- β participam do processo de formação óssea e no desenvolvimento esquelético, além de inibirem a formação mioblástica¹⁻². Logo, os fatores que influenciam a remodelação óssea estimulam a diferenciação das células estaminais mesenquimais em osteoblastos. As BMPs são liberadas durante a reparação e remodelação óssea e são sintetizadas em células mesenquimais, osteoprogenitoras, condrócitos, osteoblastos e plaquetas dentro da matriz extracelular e ocorrem naturalmente no corpo^{4, 8} e estão envolvidas na manutenção de vários órgãos vitais^{8, 18}.

As BMPs osteoindutoras regulam os três passos da cascata de regeneração óssea, que incluem a quimiotaxia, mitose e diferenciação celular, além do processo de ossificação propriamente dito. A ossificação induzida por BMPs pode ser realizada de duas maneiras, sendo uma por meio de uma formação cartilaginosa prévia (ossificação endocondral ou indireta), que estimula as células indiferenciadas a se multiplicarem e se diferenciarem, inicialmente, em fenótipo condroblástico. Assim, o tecido cartilaginoso previamente formado servirá como base para uma segunda onda de migração e diferenciação de células indiferenciadas em osteoblastos^{2, 17}.

O outro tipo de formação óssea ocorre através da diferenciação de células progenitoras diretamente em células ósseas (ossificação intramembranosa ou direta). Devido à sua atuação no processo de remodelação óssea a quantidade da BMP empregada tende a ser diretamente proporcional à quantidade de matriz óssea neoformada^{2, 17}.

Por possuírem inúmeras indicações, as BMPs aceleram e contribuem para a regeneração óssea, principalmente em fraturas, onde em ensaios *in vitro* e *in vivo* pode-se verificar a indução à diferenciação osteoblástica, formação de osso ectópico e por fim, a regeneração do osso. Portanto, alguns estudos realizados em animais sinalizam que o efeito desse biomaterial depende da dose, da matriz ou base de suporte e do local onde será aplicado^{6-9, 18}.

Entretanto, quando se tratando da rhBMP-2, Nóia, Sá (2021) afirmam que de acordo com a bula do fabricante, nenhuma associação com biomaterial é necessária, ou seja, a rhBMP-2 pode ser usada de forma isolada. No entanto, alguns estudos apontam que quando de sua associação com um biomaterial, a formação óssea pode ser aumentada e, principalmente, melhora a estabilidade primária na instalação futura dos implantes dentários¹³.

As BMPs são biomateriais que produzem eficácia e segurança no seu uso, se tornando um material alternativo aos enxertos autólogos utilizados na implantodontia^{1-4,6}. Na área clínica, as BMP-2 e rhBMP-2 foram aprovadas pelo FDA para o tratamento de regeneração do osso, as quais estimulam a neoformação óssea em quantidade, altura e espessura⁹.

Ainda a BMP-2 é uma substância quimiotática que induz a migração das células mesenquimais indiferenciadas para o local eleito e a sua diferenciação em condroblastos e osteoblastos, contribuem com a primeira fase, onde as plaquetas se unem a ferida e ativam o processo de supressão da hemorragia liberando grânulos para a formação de coágulo de sangue. Com uma dose de 12mg⁹, após 7 dias, os efeitos dos osteoblastos começam a ser perceptíveis, pois a BMP-2 começa a ser secretada com a TGF- β , IGF e o fator de crescimento dos fibroblastos. Na fase inicial as células formadas pelos osteoblastos são ossificadas e tornam-se tecido ósseo, entretanto, ainda imaturo. Esta fase representa o processo de cicatrização. E na fase final, ocorre a calcificação do osso formando osso lamelar, que se torna mais resistente^{5,22,26}, sendo possível realizar um implante. Além disso, altas concentrações de BMP-2 induzem preferencialmente à ossificação direta ou intramembranosa^{2,11,16,20}.

Em 2004, a rhBMP-2 foi sintetizada e é uma BMP exógena com capacidade osteoindutora mais resistente, em uma concentração de 1,5mg/mL, que como qualquer fator de crescimento precisa de um carreador, que nesse caso, podem corresponder ao fosfato de cálcio como por exemplo: a hidroxiapatita ou o β -TCP. Todavia, a FDA aprovou o uso do rhBMP-2 aliado a uma esponja de colágeno (ACS), corroborando com os achados de Nóia, Sá (2021)¹³, sendo indicado a cirurgia maxilofacial como na preservação da bolsa alveolar e elevação do seio maxilar, ocasionando complicações como edema e formação óssea heterotópica. Ademais, na literatura ainda foi considerada a liberação controlada da rhBMP-2, onde é necessário o uso desse biomaterial aliado a compostos como hidroxiapatita e colágeno para

permitir uma liberação local lenta e formação óssea gradual. Ainda, em estudos *in vivo* e *in vitro* são especificados dois tipos diferentes *in label*, onde a rhBMP-2 é indicada a procedimentos de enxertia óssea em alvéolos de extração e em seio maxilar e *off label*, indicada para aumento da altura e espessura óssea^{2, 12, 14, 17, 21, 24-25}.

A rhBMP-2 é usada na forma líquida e por si só, não é capaz de promover nenhuma formação óssea no local e nem à distância. Para que a rhBMP-2 seja efetiva na formação óssea é necessário que esteja ligada a um carreador, que no caso é a esponja de colágeno reabsorvível. Sendo assim, a rhBMP-2 que cair na corrente sanguínea no momento da cirurgia não provocará nenhuma formação óssea à distância¹³.

A formação óssea a partir da utilização da rhBMP-2 é dose-dependente, ou seja, quanto maior a dose maior será a formação óssea e vice-versa. Atualmente, a dose recomenda pelo fabricante é de 1,50mg/ml para a região craniofacial. Com esta concentração, o risco de ocorrência de crescimento ósseo exacerbado é praticamente nulo. Assim, como qualquer outro material ou técnica cirúrgica, o uso de rhBMP-2 não está livre de complicações. Algumas complicações, já são esperadas no pós-operatório, tais como: maior edema facial, principalmente nas primeiras duas semanas do procedimento, ocorrência de equimose, intercorrências de rotina, entre outras. Além do mais, não existe nenhuma associação direta entre o uso da rhBMP-2 e a ocorrência de câncer, onde estudos recentes apontam que mesmo altas doses de rhBMP-2, como superiores a 40mg/ml utilizadas em cirurgia de coluna, não estão relacionadas com casos de câncer¹³.

Além do mais, um meio adequado para a utilização das BMPs permite a eficácia desse biomaterial, pois proporciona a mobilização correta desse produto²³. A adição de heparina aos sistemas de liberação se tornou benéfica, uma vez que possuem afinidades com os fatores de crescimento, regulando a liberação do biomaterial. Com isso, a liberação descontrolada e elevadas doses da BMPs podem ser contornadas, bem como, a BMP-2 e a heparina induzem maior quantidade de osso mineralizado *in vivo* que quando utilizada sozinha⁹.

Logo, para o uso das BMPs deve-se considerar as limitações que perpassam por uso de elevadas doses eficazes aos procedimentos, elevado custo, liberação rápida, ocorrência de efeitos colaterais e diminuição da resposta *versus* a idade do paciente⁹. E por fim, entender o mecanismo de funcionamento dessas proteínas e dos carreadores que permitem que as BMPs desenvolvam as suas propriedades é

essencial para assegurar um desenvolvimento e evolução desse biomaterial na medicina e odontologia regenerativa. Entretanto, é necessário mais estudos randomizados em maior escala com a finalidade de analisar as limitações, viabilidade de aplicação e desvantagens desse biomaterial. No entanto, o desenvolvimento da engenharia de tecidos, principalmente em estudos sobre biomateriais regeneradores, é promissor, pois está expandindo o seu uso para tratamentos diversos em medicina e odontologia^{6, 9, 12, 15-17, 27}.

4. CONCLUSÃO

Por meio do presente estudo de revisão foi possível concluir que as BMPs são utilizadas em diversas aplicações na odontologia, principalmente em implantodontia. As proteínas BMP-2 e rhBMP-2 estimulam a neoformação óssea em quantidade, altura, espessura, se tornando segura e eficaz, sendo assim um método alternativo aos casos de enxertos ósseos.

THE USE OF BONE MORPHOGENETIC PROTEIN IN IMPLANT: A REVIEW STUDY

Abstract: The regeneration of bone defects and fractures from different causes is a challenge in dentistry. Grafting with autogenous bone is classified as the gold standard in the literature due to its useful properties, but tissue engineering has promoted the development of biomaterials that possess similar characteristics to the previous ones that also provide safe and effective bone stimulation, such as bone morphogenetic proteins (BMPs). BMPs are a group of low molecular weight glycoproteins involved in the growth and development of various tissues and organs, such as bone, heart, kidneys, eyes, skin and teeth. BMPs belong to the transforming growth factor β (TGF- β) family and have more than 20 subtypes in the scientific literature, but only four are capable of promoting bone formation through osteoinduction: BMP-2, BMP-4, BMP-6 and BMP-7. Therefore, through this review study it was possible to conclude that BMPs are used in several applications in dentistry, especially in implant dentistry. BMP-2 and rhBMP-2 proteins stimulate bone neoformation in quantity, height and thickness, making it safe and effective, establishing itself as an alternative method to bone grafts.

Keywords: Bone Morphogenetic Protein 2, Dental Implantation, Bone Regeneration.

REFERÊNCIAS

- [1] Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965; 150(698):893-899.
- [2] Freitas RM, Spin Neto R, Marcantonio C, Marcantonio RAC, Pereira LAVD, Marcantonio Junior E. O uso de rhBMP-2 para aumento maxilar: relato de caso clínico. *Rev Assoc Paul Cir Dent*. 2012; 66(2):110-7.
- [3] Peres J, Lamano T. Strategies for stimulation of new bone formation: a critical review. *Brazilian Dental Journal*. 2011.
- [4] Vieira DAP. Base racional para uso dos fatores de crescimento PRF, PRP, PDGF, BMPs no enxerto ósseo. Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais. 2017:79fls.
- [5] Puertas R, Bastos MF. Avaliação dos níveis da proteína morfogenética óssea (BMP-2) em amostras de tecido ósseo fresco e congelado oriundos de banco de osso. *Revista Saúde*. 2015; 9(1).
- [6] Enrichi MG. A utilização das proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) na implantodontia: uma revisão bibliográfica. Monografia apresentada à Especialização em Implantodontia. FACSETE - Faculdade Sete Lagoas. Santos, São Paulo. 2019:33fls.
- [7] Sierra-Garcia GD, Castro-rios R, Gonzalez-Horta a, Lara-Arias J, Chávez-Montes A. Proteína morfogenéticas ósseas (BMP): aplicación clínica para reconstrucción de defectos en hueso. *Gac Med Mex*. 2016; 152:381-385.
- [8] Ahmad P, Bella ED, Stoddart MJ. Applications of bone morphogenetic proteins in dentistry: a bibliometric analysis. *BioMed Research International*. 2020.
- [9] Carvalho SCS. O papel das BMPs na regeneração óssea. Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa. Porto, Portugal. 2015:67fls.
- [10] Huntley R, Jensen E, Gopalakrishnam R, Mansky KC. Bone morphogenetic proteins: their role in regulating osteoclast. *Bone Reports*. 2019; 10:100207.
- [11] Son HJ, et al. Bone generation following repeated administration of recombinant bone morphogenetic protein 2. *Tissue Eng. Regen. Med*. 2021; 18(1):155-164.

- [12] Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2014; 9:18.
- [13] Nóia C, Sá B. Aumentos ósseos em implantodontia: Protocolos de alta performance e previsibilidade para o sucesso clínico. 1ªed, Napoleão – Quintessence Publishing Brasil: São Paulo, 2021, 408 pág.
- [14] Park SY, Kim KH, Kim S, Lee YM, Seol YJ. BMP-2 gene delivery based bone regeneration in dentistry. *Pharmaceutics*. 2019; 11:393.
- [15] Sousa JPBCR. Efeito das BMPs na regeneração óssea: mecanismo de acção e aplicação em medicina dentária. Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Dentária. Universidade do Porto. Porto, Portugal. 2011:37fls.
- [16] Robbs PCM, Rodrigues DM, Aguiar T, Barboza EP. Uma discussão sobre o efeito da rhBMP-e no enxerto ósseo alveolar. *Rev. Bras. Odontol*. 2014; 71(2):180-182.
- [17] Bispo LB. O uso da proteína recombinante no aumento ósseo em implantodontia. *Rev Bras. Odontol*. 2015; 72(1/2):30-6.
- [18] Katagiri T, Watabe T. Bone morphogenetic proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016; 8:a021899.
- [19] Coelho RB, et al. Haplotypes in BMP-4 and FGF genes increase the risk of peri-implantitis. *Brazilian Dental Journal*. 2016; 27(4):367-374.
- [20] Lu H, Liu Y, Guo J, Wu H, Wang J, Wu G. Biomaterials with antibacterial and osteoinductive properties to repair infected bone defects. *Int. J. Mol Sci*. 2016; 17:334.
- [21] Lima e Silva HC, Cheim Junior AP, Moreno R, Miranda SL de. Off-label use of rhBMP-2 as bone regeneration strategies in mandibular ameloblastoma unicystic. *Einstein*. 2017; 15(1):92-95.
- [22] Herford AS. The use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillofacial trauma. *Chinese Journal of Traumatology*. 2017; 20:1-3.
- [23] Oliveira ORG, Martins SPR, Lima WG, Gomes MM. O uso de proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) e pseudoartroses: uma revisão de literatura. *Rev. Bras. Ortop*. 2017; 52(2):124-140.

- [24] Kowalczewski CJ, Sail JM. Biomaterials for the delivery of growth factors and other therapeutic agents in tissue engineering approaches to bone regeneration. *Front. Pharmacol.* 2018; 9(513).
- [25] Roque SMS, Araujo CLC, Morais HA, Vajgel BCF, Vajgel A. Utilização da rhBMP-2 na reconstrução óssea mandibular após traumatismo por arma de fogo - relato de caso. 1° COREO - 1° Congresso Internacional de Reabilitação Oral, João Pessoa - PB, 2018.
- [26] Moro JS, Barcelos RCS, Terra TG, Danesh CC. Tissue engineering perspectives in dentistry: review of the literature. *RGO.* 2018; 66(4.):361-367.
- [27] Mendes RAM, Targino MLM, Menezes IL, Nascimento, JC, Figueiredo Junior EC, Marinho SA. Proteínas morfogenéticas ósseas em defeitos maxilofaciais: um breve atualização. *Brazilian Journal of Development.* 2021; 7(5):47541-47553.